

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВАРФАРИНОМ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э.

Московский государственный медико-стоматологический университет, 52 КДЦ Минобороны России, Москва

Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных с мерцательной аритмией (МА) — актуальная проблема современной кардиологии. Наиболее опасным осложнением МА является ишемический инсульт (ИИ), частота которого в структуре всех тромбоэмболий (ТЭ) составляет 91%. Относительный риск ИИ при МА без поражения клапанного аппарата сердца возрастает в среднем в 6 раз [14]. У пациентов с МА 2/3 инсультов носят кардиоэмболический характер, однако до 25% ИИ при МА имеют атеротромботическую природу, связанную с атеросклерозом сосудов головного мозга и/или атероматозом дуги аорты [1,8]. Также не следует забывать о роли артериальной гипертонии (АГ) и атеросклеротического поражения сонных артерий. Значение АГ в патогенезе цереброваскулярных заболеваний чрезвычайно велико, около 12% пациентов имеют атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий.

Источником артериальных ТЭ в большинстве случаев служит тромбоз ушка левого предсердия (ЛП). МА способствует расширению полости ЛП и замедлению кровотока в его ушке, что приводит к образованию внутрисердечных тромбов (10-15%). Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) является независимым предиктором ТЭО при МА.

Чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) является методом выбора в диагностике тромбоза ушка ЛП. Благодаря этому методу, в последние годы расширились представления о патогенезе ТЭ при МА [20]. Наличие тромба в ушке ЛП является предиктором транзиторных ишемических атак (ТИА), что подтверждает гипотезу о тромбоэмболическом генезе ТИА при МА [19]. К эхокардиографическим факторам риска (ФР) относят тромб или выраженное спонтанное эхоконтрастирование (СЭ) в левом и правом предсердиях, атероматоз грудного отдела аорты. Независимыми предикторами СЭ являются расширение ЛП, дисфункция ЛЖ, снижение кровотока, а также повышение фибриногена и высокий гематокрит.

В качестве факторов, способствующих тромбообразованию при мерцательной аритмии, рассматривают стагнацию крови в предсердии, увеличенное содержание факторов свертывания крови и натрийуретического пептида, вызывающего повышение гематокрита [17].

При МА отмечаются нарушения в системе гемостаза: повышение в крови фибриногена, Д-Димера, фибринопептида А, эндотелиальных факторов свертывания, нарушается функция тромбоцитов. Нарушения в системе гемостаза проявляются гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза. С возрастом гиперкоагуляция усиливается в связи с активацией свертывания крови и угнетения фибринолиза.

Непрямые антикоагулянты являются препаратами выбора для профилактики ИИ и системных эмболий при МА, что подтверждено крупными проспективными исследованиями [2,6]. Важным моментом в терапии непрямыми антикоагулянтами является оценка риска ТЭ и, прежде всего, ИИ. Профилактический прием не прямых антикоагулянтов снижает относительный риск инсульта и смерти на 61% и 33%, соответственно [3]. При выборе тактики антитромботической терапии при МА с целью профилактики ИИ необходимо определять степень риска ТЭО, частота которых связана с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (табл.1). Выделяют три степени риска возникновения ТЭО при МА: низкий риск — менее 2% ИИ в год, средний — 2-5% ИИ в год, высокий — 6% и более в год [1,5].

Цель работы — изучение эффективности и безопасности длительной терапии непрямыми антикоагулянтами на показатели гемодинамики и систему гемостаза у больных с МА без поражения клапанов сердца, продолжительностью от 2 до 7 лет, а также оценка риска ТЭ.

Материал и методы

В исследование были включены 58 больных (41 мужчина и 17 женщин) в возрасте от 39 до 76 лет (в среднем — $62,8 \pm 0,91$) с пароксизмальной или постоянной формой МА, имеющих не менее одного фактора риска ТЭ. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась АГ — у 28 (48,3%) пациентов, в сочетании с ИБС — у 29,3%. Инсульт или ТИА в анамнезе имелись у 8 (13,7%) больных.

С целью выявления причины МА, наличия ФР тромбоэмболий, все больные прошли клинико-инструментальное обследование (общий анализ крови, ПВ, АЧТВ, общий анализ мочи, анализ кала на скрытую кровь, функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз, g-ГТТ) и почек (креатинин), ультразвуковое исследование брюшной

Таблица 1

Стратификация риска развития ТЭ и антикоагуляция у больных с МА без поражения клапанов сердца [16].

Риск ТЭ	Факторы риска	Лечение
высокий (8-12% ИИ в год)	возраст > 75 лет; перенесенные в прошлом ТИА или нарушение мозгового кровообращения, или системные эмболии, сахарный диабет, АГ (САД > 160 мм Hg), ИБС, тиреотоксикоз, сердечная недостаточность, дисфункция ЛЖ	МНО(2,0-3,0) Варфарин
средний (4% ИИ в год)	возраст > 65 лет, сахарный диабет, АГ, ИБС, заболевания периферических артерий	МНО(2,0-3,0) Варфарин или аспирин (75-300 мг)
низкий (1% ИИ в год)	возраст < 65 лет, отсутствие ФР	Аспирин (75-300мг)

полости, почек, ЭхоКГ, при необходимости проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), что позволило выявить противопоказания к назначению варфарина или факторы риска кровотечений — такие, как анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность (уровень креатинина в крови выше 200 мкмоль/л). Результаты протромбинового теста оценивали с помощью международного нормализованного отношения (МНО), позволяющего контролировать эффективность и безопасность применения не-прямых антикоагулянтов. МНО учитывает влияние используемого тромбопластина на величину протромбинового времени (ПВ). Для характеристики активности различных тромбопластинов применяется международный индекс чувствительности (МИЧ).

$MNO = (PO)n$

где ПО = ПВ пациента / ПВ донора

n — величина МИЧ, используемого тромбопластина

Различают три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий уровень МНО — 2,5-3,5, средний — 2,0-3,0, низкий — 1,6-2,0.

Критерии исключения: поражения клапанов сердца, тиреотоксикоз, нарушения памяти, наличие противопоказаний к назначению варфарина — геморрагический диатез, цереброваскулярные геморрагии, аневризмы, сосудистые аномалии; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровотечения любой локализации, злоупотребление алкоголем, портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода, нарушения функции печени и почек, гематурия, тяжелая АГ, неопластические процессы, анемия, хирургические вмешательства и травмы с обширной кровоточащей поверхностью, непереносимость (диарея, повышение активности печеночных ферментов, некроз кожи и других тканей вследствие локальных тромбозов) или аллергия (кожная сыпь, отек, лихорадка, крапивница) на препарат. Учитывалось, что риск кровотечения увеличивается при одновременном использовании нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), амиодарона, тирокина, хинолонов, сим-вастатина и др. Риск для больных язвенной болезнью в анамнезе оценивали индивидуально.

В исследовании в качестве непрямого антикоагулянта применяли варфарин (фирма Nycomed), доза которого подбиралась под контролем МНО. Решение о назначении препарата принималось с учетом частоты рецидивов МА и других факторов, предрасполагающих к эмболиям. Начальная доза препарата составляла 2,5-5 мг/сут. Более низкие стартовые дозы назначались лицам старше 60 лет, пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), АГ, а также при сопутствующей терапии препаратами, усиливающими антикоагулянтный эффект варфарина. Коррекция дозы проводилась с учетом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью учитывалась суммарная недельная доза препарата (27,5-37,5 мг). Контроль МНО проводился на 3, 5, 7 сутки после начала приема варфарина, далее — 1 раз в неделю до получения МНО (2,0-3,0) дважды в терапевтическом диапазоне, затем 1 раз в месяц в течение 2-х лет наблюдения. При избыточной гипокоагуляции или повышенной кровоточивости дозу варфарина уменьшали или отменяли на 1-2 дня под контролем ежедневной коагулограммы до достижения терапевтического уровня МНО, далее — ежемесячно.

Наиболее серьезным осложнением при лечении непрямыми антикоагулянтами являются кровотечения (частота которых колеблется от 0,9% до 26,5%), связанные не только с изменениями свертываемости крови, но и с повышением проницаемости капилляров. К угрожающим жизни кровотечениям относили внутричерепное кровоизлияние, а также кровотечения, сопровождающиеся большой кровопотерей (Нт менее 20%), приводящие к тяжелым органам поражениям — инсульту, инфаркту миокарда и др. Серьезными считали желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), выраженную гематурию, кровохарканье.

К малым кровотечениям относили носовые, геморроидальные, кровоточивость десен, микрогематурию, подкожные гематомы, симптоматическую анемию, хронические кровопотери. Учитывали факторы, повышающие риск кровотечений: интенсивность антикоагуляции, сопутствующую терапию, возраст больных, так как антикоагулянтная терапия неизбежно увеличивает риск кровотечений, особенно у пожилых больных [12].

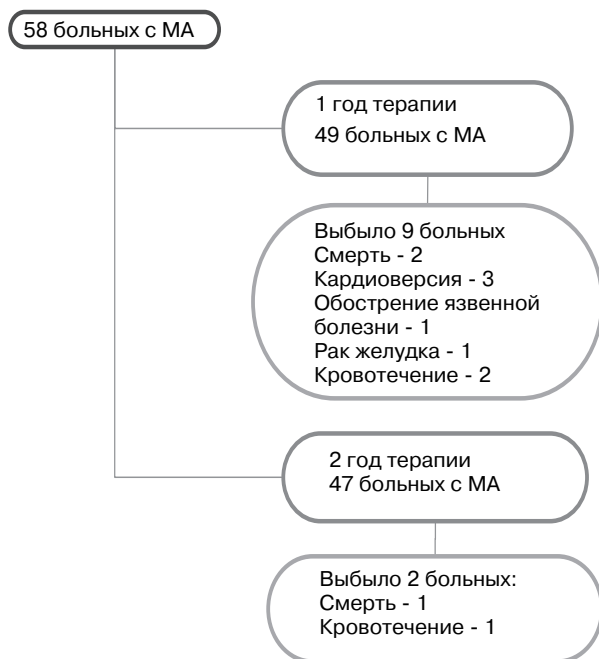


Рис. 1. Результаты 2-летнего ведения больных с МА.

Пациенты наблюдались два года. Полное плановое обследование проводилось через 6 месяцев, затем ежегодно. Оценивали данные ЭхоКГ, коагулограммы, переносимость и побочные действия препарата. При развитии ТЭ и геморрагических осложнений, обострении ИБС, прогрессировании недостаточности кровообращения, выраженной гематурии, обострении язвенной болезни и др., больные госпитализировались.

Основными конечными точками были системные ТЭ, большие жизнеугрожающие и серьезные кровотечения, сосудистая смерть.

Статистический анализ проводился с использованием программы "STATISTICA 5.5" параметрическими методами с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm m$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты 2-х летнего наблюдения за больными с МА, принимающими варфарин, представлены на рис.1. За время наблюдения: один больной был исключен в первый месяц терапии в связи с диагностированием опухоли желудка; у 1 больного варфарин был отменен через 7 месяцев терапии в связи с обострением язвенной болезни желудка и плохой переносимостью препарата; трое больных были исключены из исследования в связи с успешным проведением кардиоверсии и сохранением синусового ритма. Из-за развития геморрагических осложнений варфарин был отменен 3 больным: желудочно-кишечное кровотечение, гематурия, меноррагии. За время наблюдения умерло 3 больных: внезапная сердечно-сосу-

Таблица 2
Клиническая характеристика больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца.

Количество больных	58
– мужчины	41
– женщины	17
Средний возраст, лет	62,8±0,91
Длительность аритмического анамнеза, годы	5,2±1,9
Форма МА, n:	
– постоянная	41
– пароксизмальная	17
Основное заболевание, n	
АГ	28
ИБС+АГ	17
Инфаркт миокарда в анамнезе	9
Дилатационная кардиопатия	1
Отсутствие выявленных сердечно-сосудистых заболеваний	3
Факторы риска ТЭ:	
- возраст старше 65 лет, n	18
-перенесенные ТЭ, всего, n	12
ИИ	5
ПНМК	3
системные эмболии	2
повторные ТЭ	2
АГ, n	45
НК, n	23
ИБС, n	26
СД, n	14
увеличение ЛП > 4.0 по данным ЭХОКГ, n	36
Наличие двух и более ФР ТЭ, n	34
Размер ЛП, мм (средний)	46,7±4,4
ФВ ЛЖ, %	51,7±8,4
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,1
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,7
МНО до начала терапии варфарином	1,14±0,03
Среднее значение МНО на протяжении 2-х лет наблюдения	2,32±0,07
Максимальное значение МНО	4,36±0,11
Эпизоды бессимптомного повышения МНО > 4,0%	12,1%
Частота геморрагий за 2 года наблюдения, %	18,9%
Ежегодная частота всех кровотечений, %	9,5%

дистая смерть, фатальный ИИ, прогрессирующая сердечная недостаточность.

Клиническая характеристика больных с МА представлена в табл.2. Среди пациентов высокого риска инсульт и ТИА в анамнезе достоверно чаще отмечались при постоянной форме МА, чем при пароксизмальной (17% и 5,8% больных, соответственно, $p < 0,05$). Внутривенные тромбы были выявлены у 5 (8,6%) больных с МА неклапанной этиологии. В анамнезе у них чаще встречались АГ и инфаркт миокарда. При пароксизмальной МА внутрисердечные тромбы не были выявлены ни в одном случае, а при постоянной

форме МА — у 12,2%, причем у большинства из них отмечалась тахисистолическая форма МА.

Влияние сниженной ФВ на функцию ЛП и его ушка, а также местная активация свертывания крови создают условия для тромбообразования, что позволяет объяснить значимость недостаточности кровообращения в формировании и сохранении тромба.

За два года терапии варфарином был отмечен один эпизод ТЭ (0,8% в год). Средняя частота случаев смерти, не связанной с ТЭ, составила 1,72% в год. Фатальный ИИ произошел на первом году терапии у больного 64 лет с длительной АГ при среднеинтенсивном уровне гипокоагуляции (колебания индивидуального МНО=2,5-2,6).

В течение 2-х летнего периода наблюдения примерно у 87% больных МНО регистрировалось в терапевтических пределах (2,0-3,0), у 13% МНО было <2,0. Средние значения МНО на первом году терапии варфарином составили $2,28 \pm 0,08$, на втором — $2,34 \pm 0,07$.

Угрожающие жизни кровотечения и внутричерепные кровоизлияния не наблюдались. У одного больного развилось желудочно-кишечное кровотечение, расцененное как серьезное и потребовавшее проведение ЭГДС для установления источника кровотечения и его устранения, у другого — длительная гематурия, что потребовало отмены варфарина. Четкой связи развития геморрагических осложнений с повышением уровня гипокоагуляции не обнаружено.

Небольшие кровотечения были наиболее частыми у пациентов при среднеинтенсивном уровне антикоагуляции. Наиболее часто отмечалась кровоточивость десен -2, носовые кровотечения -3, микрогематурия -2, у одного больного наблюдалось кровоизлияние в склеру. Эпизоды малых кровотечений отмены препарата не требовали, в указанных случаях уменьшалась доза варфарина.

Таким образом, частота развития геморрагий за первый год наблюдения составила 13,7%, за второй год — 6,12%. Малые кровотечения, возникшие на первом году терапии, составили 10,3%, наибольшая их частота отмечалась в течение первого месяца — 3,4%, что связано с титрованием дозы варфарина, на втором году — 4,08%. Частота всех геморрагических осложнений составила 9,5% в год, из них больших — 1,72% в год.

В течение года наблюдалось 2 смертельных исхода: фатальный ИИ (частота ИИ на фоне варфарина составила 1% в год), в другом случае смерть наступила вследствие декомпенсации кровообращения на фоне длительно существующей АГ. На 2 году терапии зарегистрирован случай внезапной сердечно-сосудистой смерти.

У 42 пациентов за 2 года терапии варфарином не было отмечено эпизодов кровотечений, у 11 на про-

Таблица 3
Геморрагические осложнения у больных с МА за 2 года терапии варфарином

Показатель	1-й год наблюдения n=58	2-й год наблюдения n=49
Все кровотечения, %	13,7	6,12
Большие кровотечения, %:	3,4	0
-угрожающие жизни	0	0
-серьезные	3,4 (ЖКК, гематурия)	2,0 (меноррагии)
Малые кровотечения, %:	10,3	4,1
- кровоточивость десен	1,7	2,0
-носые кровотечения	3,4	2,0
-микрогематурия	3,4	0
-кровоизлияние в склеру	1,7	0

тяжении двух лет возникали различные геморрагии (табл.3). Среднее значение МНО за 2 года терапии у больных с геморрагическим осложнением было выше, чем у больных без кровотечения (МНО $2,88 \pm 0,9$ и $2,34 \pm 0,05$, соответственно). Малые кровотечения возникали как на фоне терапевтических значений МНО, так и повышенных — МНО>3,0. Развитие геморрагий на фоне адекватного уровня антикоагуляции (4 случая) были связаны с обострением хронического пиелонефрита, повышением уровня АД, приемом НПВС, самостоятельным увеличением дозы препарата.

У 7 (12,1%) больных с МА на фоне оттитрованной антикоагулянтной терапии отмечалось бессимптомное повышение МНО>4,0, потребовавшее коррекции терапии.

Обсуждение

Наличие МА, независимо от ее формы и длительности существования, является фактором риска ИИ и системных эмболий. По данным четырех крупных эпидемиологических исследований, проведенных в разных популяциях, относительный риск инсульта при МА без поражения клапанного аппарата сердца возрастает в 6 раз [4,5]. МА значительно ухудшает качество и продолжительность жизни больных из-за возможного развития ТЭО, сердечной недостаточности. Нарушения внутрисердечной гемодинамики при МА в значительной степени связаны с аритмическими сокращениями желудочков, что способствует тромбообразованию в ушке ЛП[19].

Результаты нашего исследования подтвердили высокую эффективность не прямых антикоагулянтов, в частности, варфарина, в профилактике ТЭО у больных с МА, что доказано в шести проспективных рандомизированных исследованиях, мета-анализ которых обнаружил снижение относительного риска ТЭО и, прежде всего, ИИ при МА на 61% при использовании варфарина [3]. Риск развития инсульта у боль-

Показания к антикоагулянтной терапии при мерцательной аритмии



Рис.2. Антикоагулянтная терапия при мерцательной аритмии

ных, ранее перенесших ТИА, составляет: при антикоагулянтной терапии – 4 случая на 100 больных в течение года, при лечении аспирином – 10 случаев на 100 больных в год [10,12].

Частота ТЭО у наших больных составила 0,86% в год, что свидетельствует о высокой эффективности длительной терапии варфарином. Высокая частота факторов риска ТЭ у большинства наших больных (94,8%) позволила отнести их к группе высокого риска с частотой ИИ более 6% в год. По данным исследования EAFТ риск повторных ТЭ у таких больных составляет 12% в год [4].

Реакция организма на варфарин весьма вариабельна и зависит от многих факторов: дозы препарата, пола и возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния печени, почек и др.

Антикоагулянтная терапия сопряжена с повышенным риском кровотечений, связанных не только с изменением свертываемости крови, но и с повышением проницаемости капилляров. В случаях повышения кровоточивости и возникновения кровотечения, как при выраженной гипокоагуляции, так и при нормальных лабораторных показателях, для восстановления полноценного гемостаза непрямые антикоагулянты отменяются и назначается витамин К [15].

При назначении непрямых антикоагулянтов важно определить наличие и состояние потенциальных источников кровотечений у каждого больного, применяя при необходимости дополнительные методы

диагностики. Необходимо учитывать факторы, повышающие риск кровотечений: возраст, интенсивность антикоагуляции, перенесенный инсульт, АГ, сопутствующую терапию. Предшествующий инсульт в ряде работ признан ФР развития внутримозгового кровоизлияния на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами [7]. Наиболее частыми геморрагическими осложнениями являются желудочно-кишечные кровотечения, гематурия.

Частота геморрагий в нашем исследовании составила 9,5% в год, из них серьезных – 0,9%, что согласуется с результатами крупных рандомизированных исследований. По данным исследования SPAF, посвященного изучению эффективности варфарина в отношении профилактики ИИ у больных МА, частота геморрагических осложнений (половину составляли геморрагические инсульты) на терапии варфарином составила 1,5% в год, у больных старше 75 лет – 2,0% в год.

В 6,8% случаев малые кровотечения возникали на фоне оптимального уровня антикоагуляции, что согласуется с проспективным исследованием ISCOAT[15]. Развитию кровотечений также может способствовать и одновременный прием нескольких групп препаратов, взаимодействие которых трудно прогнозировать. Антикоагулянтная терапия неизбежно увеличивает риск массивных кровотечений, особенно у пожилых людей.

Оптимальный уровень лечения непрямыми антикоагулянтами лежит на границе опасности развития

кровотечений, поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения, например, микрогематурию, кровоточивость десен и др., что наблюдалось и у наших больных. В легких случаях кровоточивости мы снижали дозу препарата под контролем МНО или прерывали лечение на короткий срок.

Учет показаний и противопоказаний к назначению препарата, выбор адекватной схемы лечения и постоянный контроль показателей гемокоагуляции повышает безопасность антикоагулянтной терапии (рис.2.). На стабильность антикоагулянтного действия варфарина оказывает влияние множество факторов — таких, как характер питания, физическая активность, функциональное состояние печени и почек, наличие сопутствующей патологии, так и взаимодействие непрямых антикоагулянтов со многими лекарственными средствами, которые могут как усиливать, так и ослаблять антикоагулянтное действие.

Первые месяцы лечения сопряжены с более высоким риском кровотечений (до 3%) вследствие неустойчивого уровня антикоагуляции при подборе оптимальной дозы препарата. По результатам многочисленных исследований, для обеспечения эффективной антикоагулянтной профилактики системных ТЭ при МА и уменьшения риска кровотечений рекомендованы терапевтические значения МНО в диапазоне 2,0 — 3,0. Следует иметь в виду, что при $MNO < 2,0$ риск инсульта начинает увеличиваться, а при $MNO > 4,0$ — возрастает риск геморрагических осложнений. Больные старше 75 лет должны получать щадящие режимы антикоагуляции (MNO 1,6-2,0).

Терапевтические значения МНО в нашем исследовании имели 87% больных, у 13% больных пожилого возраста среднее значение МНО составляло $1,8 \pm 0,13$, что было обусловлено сопутствующей патологией, терапией, влияющей на уровень антикоагуляции, эпизодами малых кровотечений. У 7 (12,1%) больных отмечалось бессимптомное повышение $MNO > 4,0$. Более высокие средние и максимальные значения МНО наблюдались у больных с кровотечениями, отмечался шире разброс значений, что подтверждает наличие прямой зависимости развития кровотечений от интенсивности антикоагуляции. У больных с МА и высоким риском развития системных ТЭ уровень антикоагуляции по уровню МНО должен быть не менее 2,0.

Таким образом, длительная антикоагулянтная терапия варфарином у больных с МА неклапанной этиологии является эффективной в целях профилактики ТЭО, что сопоставимо с результатами крупных рандомизированных исследований. Терапия может быть достаточно безопасной при регулярном контроле за уровнем антикоагуляции. Определение МНО (ежемесячно) с учетом различных тромбопластинов повышает безопасность терапии (коррекция дозы препарата и при возможности других ФР) и снижает риск гемор-

рагических осложнений. Анализ осложнений антикоагулянтной терапии показал отчетливое преимущество варфарина в профилактике системных ТЭ у больных с МА, за исключением лиц с высоким риском геморрагий.

Угрожающие жизни кровотечения (УЖК) на фоне терапии варфарином составляют 0,83%. Большое значение при этом имеет сопоставление вероятности повторных кровоизлияний и риска развития ТЭ. У 66% больных источник кровотечений локализован в желудочно-кишечном тракте [15]. С другой стороны, высокий риск развития повторных кровотечений у значительной части больных связан с нестабильностью реакции их организма на варфарин. Меры по предотвращению обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта и достижение устойчивой переносимости антикоагулянтов способствуют снижению частоты возвратных геморрагических осложнений при терапии варфарином. У 70% больных с УЖК отмечается сочетание 2 и более ФР, в том числе наличие ишемического инсульта в анамнезе, применение аспирина и НПВС, чрезмерное употребление алкоголя, язва желудка, предшествующие желудочно-кишечные кровотечения [7].

Аспирин 325 мг является альтернативой непрямым антикоагулянтам в профилактике ТЭО у больных с МА и показан больным, у которых проведение антикоагулянтной терапии проблематично или противопоказано, а также больным с относительными показаниями к антикоагулянтной терапии. Объединенный анализ исследований (AFASAK, SPAF I-III), посвященный изучению эффективности аспирина у больных с МА, обнаружил снижение риска развития ИИ на 18% [10,12]. Сравнение эффективности аспирина и варфарина в первичной профилактике ИИ у больных с МА в исследовании SPAF II существенной разницы в частоте ИИ и системных ТЭ в группах варфарина и аспирина не выявило.

Неоспоримо преимущество варфарина перед аспирином у больных с МА и перенесенным ИИ в отношении профилактики повторных ИИ [12]. Имеются данные об эффективности комбинированной терапии варфарином и дезагрегантом — аспирином, клопидогрелем у больных с МА высокой степени риска ТЭ [18], а также сравнение аспирина и клопидогреля со стандартной терапией варфарином [11,13].

При сердечной недостаточности и кардиомиопатии высокий риск эмболии определяет показания к антикоагулянтной терапии.

Крайне интересным и перспективным в плане профилактики ТЭО у больных с МА является ксимелагатран — прямой ингибитор тромбина. К важным преимуществам препарата относится то, что он не требует регулярного лабораторного контроля и индивидуального подбора дозы при его применении, имеет мини-

мальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, однако в 6% случаев вызывает обратимое повышение печеночных ферментов [9]. Открытым остается вопрос о клинической значимости гиперферментемии (как правило, преходящей). Не изучен эффект длительной терапии ксимилагатраном. Известно, что следствием пропуска очередных доз приема препарата может стать утяжеление основного заболевания.

Варфарин в течение многих лет успешно применяется с целью профилактики и лечения тромбозов и является общепризнанным мировым стандартом для лечения больных с повышенным риском тромбообразования. Клинические исследования последних лет убедительно показали, что длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с МА уменьшает риск ИИ при оптимальном уровне антикоагуляции.

Выводы

1. МА является клиническим условием высокого риска тромбоэмболических осложнений. Частота ишемического инсульта на фоне двухлетней терапии варфарином составила 0,8% в год.

Литература

1. Панченко Е.П. Профилактика кардиоэмболического инсульта у больных мерцательной аритмией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2003. - №2(3). - С.64-69.
2. Atrial fibrillation investigators. Risk Factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials // Arch Intern Med 1994; 154: 1449-1457.
3. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Eur Heart J 2001;22:1852-1923.
4. EAFT (European Atrial Fibrillation) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke // Lancet 1993; 342: 1255-1262.
5. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group // Ann Intern. Med. 1993;118:511-520.
6. Green C.J., Hadorn D.C., Bassett K. et al. Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: A critical appraisal and meta-analysis // Can. J. Cardiol. 1997; v.13: 811-815.
7. Gorter J. W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) // Neurology 1999;53:1319-1327.
8. Hart R.G., Halperin J.L., Pearce L.A., et al. Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials // Ann Intern Med 2003; v.138 (10): 831-838
9. Halperin J.L.; Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V) // Am. Heart J. 2003 Sep;146(3):431-438.
10. Hart R.G., Pearce L.A., McBride R. et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials // The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. 1999;30:1223-1229.

2. Ежегодная частота всех кровотечений на фоне варфарина (МНО 2,0-3,0) составила 9,5% в год. Максимальная частота геморрагий зарегистрирована на первом году терапии (13,7%), преимущественно малые кровотечения (10,3%), особенно в первый месяц (3,4%), что связано с передозировкой препарата при подборе индивидуального уровня оптимальной антикоагуляции.

3. Тяжелые тромбоэмболические и геморрагические осложнения связаны с интенсивной антикоагуляцией и колебаниями индивидуального МНО около средних значений — при МНО < 2,0 риск повторных ИИ начинает существенно увеличиваться, а при МНО > 4,0 возрастает риск геморрагических осложнений.

4. Нестабильность антикоагуляции у больных с повышенным риском геморрагий рано или поздно проявляется кровотечением, что может быть также связано с повышенной чувствительностью к факторам, усиливающим антикоагуляцию.

5. Низкий уровень гипокоагуляции (МНО 1,6-2,0) показан больным старше 75 лет, учитывая повышенный риск геморрагий.

11. Lidell C, Svedberg LE, Lindell P, Bandh S, Job B, Wallentin L. Clopidogrel and warfarin: absence of interaction in patients receiving long-term anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation // Thromb Haemost. 2003 May; 89(5): 842-846.
12. Mant JW, Richards SH, Hobbs FD et al.; Midlands Research Consortium of General Practice. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population [ISRCTN89345269] // BMC Cardiovasc Disord. 2003 Aug 26;3(1):9.
13. Muller I, Massberg S, Zierhut W et al. Effects of aspirin and clopidogrel versus oral anticoagulation on platelet function and on coagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation (CLAFIB) // Pathophysiol Haemost Thromb. 2002 Jan-Feb;32(1):16-24.
14. Nagpal S, Anderson D, Putnam W et al. Stroke prevention in hospitalized patients with atrial fibrillation: a population-based study // Can J Clin Pharmacol. 2003 Winter;10(4):197-201.
15. Pengo V, Legnani C., Noventa F. et al. ISCOAT Study Group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study // Thromb Haemost 2001;85:418-422.
16. Risk stratification and anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation. Adapted from Lip et al // BMJ 2002; 325: 1022-1025.
17. Roldan V., Marin F., Marco P. et al. Anticoagulant therapy modifies fibrinolytic dysfunction in chronic atrial fibrillation // Haemostasis 2000; 30(4): 219-224.
18. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation randomised clinical trial // Lancet. 1996; v.348: 633-638.
19. Stoddard M.F., Singh P., Dawn B. et al. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation // Am Heart J. 2003;145:4:1112-1118.
20. Thamilarasan M., Klin A.L. Transesophageal Echocardiography (TEE) in Atrial Fibrillation // Cardiol clin 2000;18:4:1-18.

Поступила 29/05-2005